

La próxima pandemia: Bacterias multirresistentes a antibióticos

Verónica Quintero-Hernández* **ID**.

¹ CONACYT, Grupo “Ecology and Survival of Microorganisms”, Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, México.

*Email autor corresponsal: vquinterohe@conacyt.mx

RESUMEN

Actualmente la humanidad se encuentra viviendo una pandemia inesperada provocada por el virus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad denominada COVID-19. Afortunadamente se han desarrollado vacunas contra el SARS-CoV-2 en un tiempo récord, gracias al enorme esfuerzo de grandes laboratorios científicos y empresas farmacéuticas en todo el mundo. Sin embargo, aún se ve lejos su término y nos deja como lección que debemos vivir de ahora en adelante con la cultura de la prevención.

Una vez que se supere esta pandemia, la humanidad no puede regresar a vivir en el confort del pasado e ignorar otro de los graves problemas que tenemos actualmente y que empeorará en los siguientes años: el aumento de bacterias multirresistentes a los antibióticos con los que se cuenta actualmente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2017 una lista de bacterias que requieren urgentemente nuevos antibióticos, debido a que éstas son resistentes a varios de los antibióticos convencionales disponibles actualmente.

Los péptidos cortos tipo ISCT derivados de venenos de alacrán tienen un gran potencial como nuevos antibióticos ya que presentan actividad de amplio espectro, su mecanismo de acción tiene muy poca probabilidad de ser bloqueado por las bacterias ya que no actúan sobre un receptor específico sino sobre las membranas bacterianas, su estructura es una hélice alfa y su pequeño tamaño menor a 20 aminoácidos facilita su síntesis química sin requerir una modificación extra.

Palabras clave: Bacterias multirresistentes, Antibióticos, Péptidos cortos tipo ISCT.

ABSTRACT

Currently humanity is experiencing an unexpected pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus that causes the disease called COVID-19. Fortunately, vaccines against SARS-CoV-2 have been developed in record time due to the enormous effort of large scientific laboratories and pharmaceutical companies around the world. However, the end of this pandemic is still a long way off and this event leaves us a lesson that we must live with a culture of prevention.

When this pandemic is overcome, humanity cannot return to live in the comfort of the past and ignore another of the serious problems that we currently have and that will worsen in the following years: the increase of multi-resistant bacteria to antibiotics currently available.

The World Health Organization (WHO) published in 2017 a list of bacteria that urgently require new antibiotics because they are resistant to several of the conventional antibiotics currently available.

The short ISCT-type peptides derived from scorpion venoms have great potential as new antibiotics since they present a broad-spectrum activity, their mechanism of action has very little probability of being blocked by bacteria since this kind of antimicrobials do not act on a specific receptor of the membrane of bacteria. Bacterial membrane structure is an alpha helix and its small size, less than 20 amino acids, facilitates its chemical synthesis without the need for an extra modification.

Keywords: Multi-drug resistant bacteria, Antibiotics, ISCT-like short peptides.

EDITORIAL

El 27 de febrero de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de las bacterias para las cuales se requieren urgentemente nuevos antibióticos [1] y además las clasificó en tres categorías de acuerdo al grado de urgencia como se muestra en la figura 1.

El grupo de prioridad crítica incluye a: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunas bacterias de la familia

Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.).

Este tipo de bacterias multirresistentes se encuentran frecuentemente en hospitales, asilos y afectan en mayor medida a pacientes inmunosuprimidos, provocando infecciones del torrente sanguíneo y neumonías. Todas son resistentes a carbapenémicos (antibióticos de amplio espectro) y las de la familia

Enterobacteriaceae además son resistentes a cefalosporinas de 3ra generación.

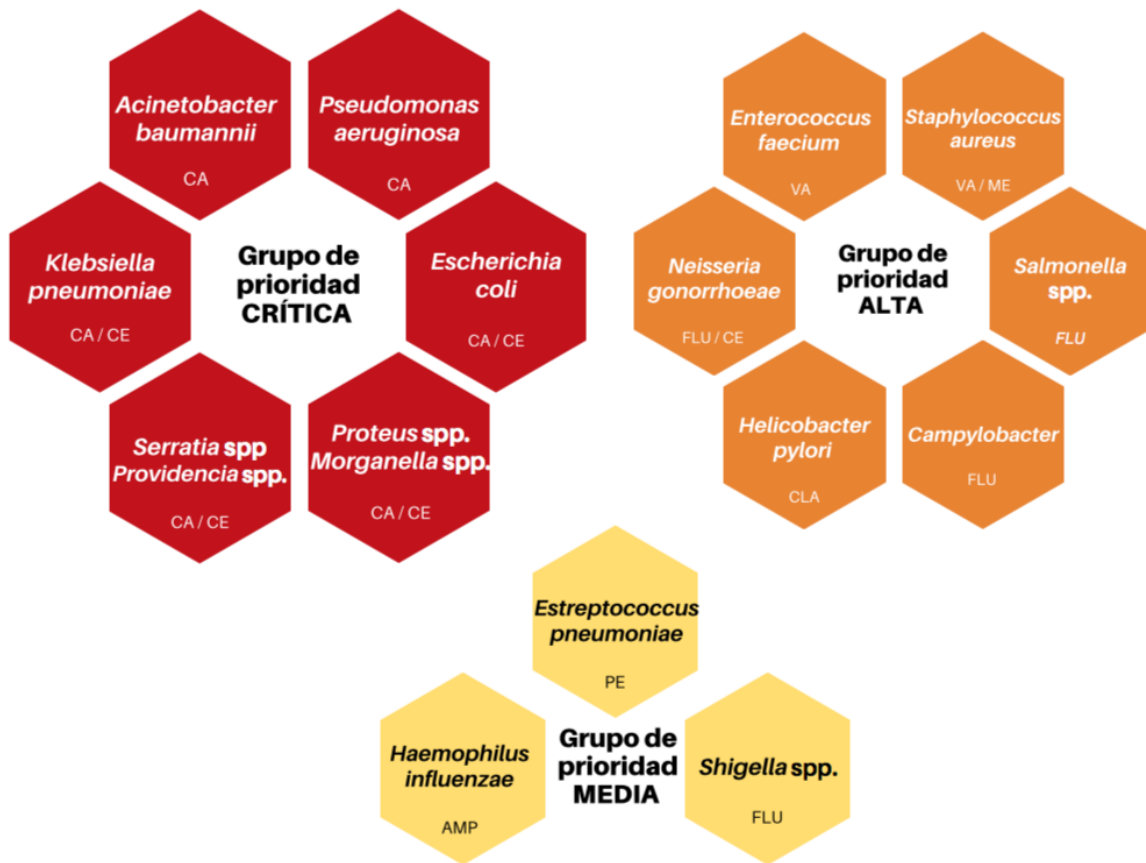


Figura 1. Grupos de bacterias de prioridad crítica, alta y media para las cuales se requieren nuevos antibióticos. CA= resistente a carbapenémicos (antibióticos de amplio espectro), CE= resistente a cefalosporinas de 3ra generación, VA= resistente a vancomicina, ME= resistente a meticilina, CLA= resistente a claritromicina, FLU= resistente a fluoroquinolona, PE= resistente a penicilina, AMP= resistente a ampicilina.

El grupo de prioridad Alta está constituido por: *Enterococcus faecium* (resistente a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina y vancomicina), *Helicobacter pylori* (resistente a claritromicina), *Campylobacter* (resistente a fluoroquinolona), *Salmonella* spp. (resistente a

fluoroquinolona), *Neisseria gonorrhoeae* (resistente a fluoroquinolona y a cefalosporinas de 3ra generación).

Finalmente el grupo de prioridad Media integrado por: *Estreptococcus pneumoniae* (no susceptible a penicilina), *Haemophilus influenzae* (resistente a ampicilina), *Shigella*

spp. (resistente a fluoroquinolona).

Mycobacterium tuberculosis es otra de las bacterias multiresistentes a antibióticos, la cual no se incluyó en la lista publicada por la OMS en 2017, porque ya se había alertado de ella previamente.

La OMS estima que, en 2018, se detectó a nivel mundial alrededor de 500 000 nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina (TBRR), y de estos nuevos casos la gran mayoría se debe a *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (TBMR), la cual es resistente a los dos antituberculosos más potentes. La aparición de la resistencia a los nuevos medicamentos de último recurso (isoniazida y rifampicina) contra la tuberculosis farmacorresistente supone una amenaza importante [2]. En el presente número de nuestra revista Alianzas y Tendencias se incluye un artículo relacionado: Identificación molecular de especies de *Mycobacterium* aisladas de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis.

El surgimiento de bacterias resistentes son resultado de varios factores: el uso incorrecto de antibióticos para tratar enfermedades que no son causadas por bacterias, interrumpir el tratamiento y no cumplir con la dosis y tiempo indicado, la automedicación, el almacenamiento incorrecto de los antibióticos que provocan disminución en su acción, son algunas de las causas de la selección de

bacterias resistentes a antibióticos.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos incluyen: la inactivación de los antibióticos por hidrólisis, alteración del sitio blanco de acción del antibiótico, evitando que este pueda acceder al sitio blanco haciendo que las células sean irreconocibles para el antibiótico y la expulsión del antibiótico desde interior de la célula a través de transportadores de salida unidos a la membrana. Estos mecanismos de resistencia ocurren principalmente como resultado de mutaciones de genes endógenos y / o transferencia lateral de genes de resistencia de otros patógenos [3]. Algunos investigadores predicen que para el año 2035 todas las bacterias serán multirresistentes [4], una idea aterradora, aunque otros investigadores opinan que en el año 2035 no todas las bacterias serán multirresistentes [5] y otros opinan que no están seguros [6]. Lo que es un hecho es que se requieren nuevas estrategias para contender con este grave problema que nos acecha. Entre las estrategias que se proponen se encuentran las vacunas para prevenir infecciones, los péptidos antimicrobianos o la terapia con fagos, diseñadas para matar bacterias utilizando sitios blanco que no serán susceptibles a la evolución genética, y el uso de anticuerpos o probióticos [7].

De las estrategias mencionadas, los péptidos

antimicrobianos, tienen un enorme potencial y al respecto se publicó en esta revista un artículo referente a péptidos antimicrobianos provenientes de venenos de alacrán [8]. Dentro de estos, existen varios tipos de péptidos clasificados principalmente por su tamaño en péptidos cortos (menores a 30 aminoácidos), medianos y largos (alrededor de 75 aminoácidos). Los péptidos cortos tienen una estructura de alfa-helice (Figura 2), por su tamaño pueden ser fácilmente sintetizados químicamente, su costo de producción es relativamente bajo y lo más importante es que son péptidos de amplio espectro, activos contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y se han evaluado contra bacterias multirresistentes provenientes de aislados clínicos, mostrando actividad bactericida [9]. Este tipo de péptidos actúan sobre la membrana bacteriana, mediante

interacciones electrostáticas, formando poros los cuales colapsan la integridad celular y como no actúan sobre un receptor o blanco especial la posibilidad de que se genere o seleccione una bacteria resistente es muy baja.

No obstante que hay varias alternativas para contender con la multirresistencia de las bacterias, se deben seguir explorando otras alternativas y fármacos con potencial antibacteriano. Se deben financiar de manera prioritaria este tipo de investigaciones, continuar con la evaluación de las alternativas mencionadas y se debe ser más riguroso en la prescripción y empleo de antibióticos, tanto en humanos como en ganado que consumimos para evitar una futura pandemia por bacterias multirresistentes a antibióticos.

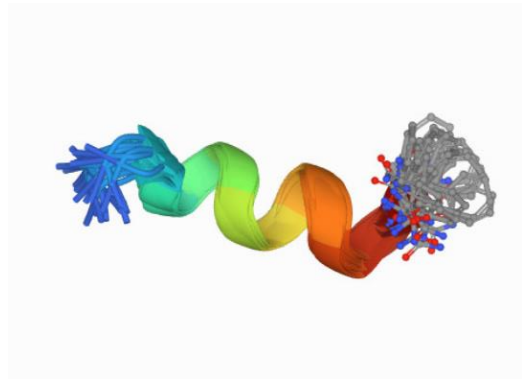


Figura 2. Estructura del péptido IsCT del veneno del alacrán *Opisthacanthus madagascariensis*. Estructura 1T51 tomada de la base de datos Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/structure/1T51>).

En el presente número de Alianzas y Tendencias BUAP nos complace en presentar a 4 manuscritos que esperamos sean de gran interés para todos nuestros lectores, dos de ellos relacionados con bacterias benéficas para la agricultura: el primero por la Dra. P. Bernal que aborda el tema “Microorganismos de interés para la agricultura del futuro: agentes de biocontrol y fijadores de nitrógeno” [10] y el segundo por Molinales-Pacheco y cols., que abordan el tema “Métodos de identificación molecular para *Gluconacetobacter diazotrophicus*” [11]. Como se mencionó anteriormente un artículo original sobre “Identificación molecular de especies de *Mycobacterium* aisladas de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis” también fue abordado en este número [12] y finalmente un manuscrito original sobre “Extractos acuosos de plantas como inhibidores de la germinación de urediniosporas de *Hemileia vastatrix*; la roya anaranjada del café” [13] fue publicado en el presente número (AyTBUAP 6(21)). Los 4 manuscritos pasaron nuestros estándares de calidad y fueron evaluados por tres revisores previo a la aceptación de la versión final. La calidad de la revista ha ido en incremento y esto se ha reflejado en la evaluación positiva de las indizadoras que han otorgado un factor de impacto a nuestra revista. Los invitamos a dar un paseo por las

indizaciones de AyTBUAP ([AyT BUAP - Indización / Indexing](#)) y a considerarnos como una buena alternativa para su siguiente publicación.

REFERENCIAS

- [1].
<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
- [2].
https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
- [3]. Penesyan A, Gillings M, Paulsen IT (2015) Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules* 20:5286–5298.
- [4]. Dimopoulos, G., Kollef, M.H. & Cohen, J. In 2035, will all bacteria be multiresistant? Yes. *Intensive Care Med* 42, 2014–2016 (2016).
<https://doi.org/10.1007/s00134-016-4310-y>
- [5]. Barbier F, Lipman J, Bonten MJM. In 2035, will all bacteria be multidrug-resistant? No. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):2017-2020. doi: 10.1007/s00134-016-4348-x. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091442.
- [6]. Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al (2016) Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 16:239–251.
- [7]. Laupland KB, Ruppé E, Harbarth S. In

2035, will all bacteria be multidrug resistant? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):2021-2023. doi: 10.1007/s00134-016-4343-2. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091440.

[8]. Quintero-Hernández, V., Cesa Luna C., MuñozRojas J. Péptidos antimicrobianos de alacrán *Alianzas y Tendencias.* 2017, Vol. 2, No. 6.

[9]. Catherine Cesa-Luna, Jesús Muñoz-Rojas, Gloria Saab-Rincon, Antonino Baez, Yolanda Elizabeth Morales-García, Víctor Rivelino Juárez-González, Verónica Quintero-Hernández. Structural characterization of scorpion peptides and their bactericidal activity against clinical isolates of multidrug-resistant bacteria. *PLOS ONE*, Published: November 11, 2019.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222438>

[10]. Bernal P. Microorganismos de interés para la agricultura del futuro: agentes de biocontrol y fijadores de nitrógeno. *Alianzas y Tendencias BUAP* [Internet]. 2021;6(21):1–11. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1As-aH8E-rkaJzcbYTRFqEJ2M-Kzco1ZJ/view>

[11]. García-Cortés C, Martínez-Cruz PM, Bernabé-Pérez EA, Muñoz-Rojas J, Martínez-

Martínez L. Identificación molecular de especies de *Mycobacterium* aisladas de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis. *Alianzas y Tendencias BUAP* [Internet]. 2021;6(21):12–27. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1MA5xgMKM-PSEKW8OIDquBYfgirF3eX5Ns/view>

[12]. Molinares-Pacheco C, Muñoz-Morales JM, Carbajal-Armenta A, Hernández-Tenorio AL, Cueto-Becerra A, Muñoz-Rojas J. Métodos de identificación molecular para *Gluconacetobacter diazotrophicus*. *Alianzas y Tendencias BUAP* [Internet]. 2021;6(21):28–44. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1uuGL5Dfm5BHzaXWiWmfs-O5tr6hxoAej/view>

[13]. García-Pérez J-A, Alarcón-Gutiérrez E, Torres Pelayo V del R. Extractos acuosos de plantas como inhibidores de la germinación de urediniosporas de *Hemileia vastatrix*; la roya anaranjada del café. *Alianzas y Tendencias BUAP* [Internet]. 2021;6(21):45–60. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1EwNETNjHTsojNvFk85gIAxsJIZkTu4eK/view>